



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N.º 036-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO
RECURRENTE O REFRACTARIO A MÁS DE TRES LÍNEAS DE
QUIMIOTERAPIA, POST TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS
AUTÓLOGO O NO CANDIDATOS A TRASPLANTE**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Setiembre, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
4. Celina Herrera Cunti - Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post trasplante de células hematopoyéticas autólogo o no candidatos a trasplante. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

BV	Brentuximab vedotin
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EMA	European Medicines Agency
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	USA Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IC	Intervalo de confianza
IQWiG	Instituto de Calidad y Eficiencia de la Salud de Alemania
LH	Linfoma de Hodgkin
LHC	Linfoma de Hodgkin clásico
LHPLN	Linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular
NCCN	Red Nacional Integral de Cáncer
PD-1	Receptor de muerte programada-1
SMC	Consortio Médico Escocés
TCH	Trasplante de células hematopoyéticas
TEP	Tomografía por emisión de positrones

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	9
A. <u>ANTECEDENTES</u>	9
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	11
C. <u>DEFINICIONES</u>	14
D. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB</u>	14
<u>III. METODOLOGÍA</u>	16
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	16
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	16
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	17
<u>IV. RESULTADOS</u>	18
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	19
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	20
i. <u>GUÍAS CLÍNICAS</u>	20
<u>V. DISCUSIÓN</u>	26
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	30
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	32
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	33

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El linfoma de Hodgkin clásico (LHC) es una neoplasia maligna poco frecuente que afecta los ganglios linfáticos y el sistema linfático. Se caracteriza por la presencia de las células de Reed-Sternberg, cuya superficie expresa el antígeno CD30.
- La proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) es una molécula expresada por los linfocitos T de memoria del sistema inmunitario que se une a sus ligandos PD-L1 y PD-L2 expresados por diversos tejidos sanos, provocando la inhibición de la activación y proliferación de los linfocitos T y consecuente “agotamiento”. Dicho de otro modo, la unión del PD-1 a sus ligandos “apaga” o bloquea la respuesta inmunitaria y funciona como un mecanismo que permite minimizar la autoinmunidad no deseada y el daño colateral a los tejidos sanos.
- Las células de Reed-Sternberg del LHC al igual que los tejidos sanos también contiene niveles muy altos de PD-L1 y PD-L2 en su superficie celular, debido a lo cual se ha postulado que pembrolizumab, que es un inhibidor del PD-1, al evitar la unión del PD-1 con sus ligandos, impediría a estas células cancerosas evadir la detección inmunitaria.
- En el contexto de EsSalud, los pacientes con LHC inicialmente son tratados con quimioterapia y radioterapia. En los casos de enfermedad recurrente o refractaria, el tratamiento estándar en EsSalud es la quimioterapia de rescate, seguido del trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogo si la enfermedad es quimiosensible. Sin embargo, la fracción de pacientes que recaen después del TCH autólogo o que no son candidatos a trasplante, actualmente no cuentan con tratamientos específicos (vacío terapéutico), por lo que se hace necesario evaluar tratamientos alternativos a la mejor terapia de soporte en este escenario clínico.
- En ese sentido, la presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab respecto a la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante.
- Tras nuestra búsqueda sistemática de literatura, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) sobre el manejo del linfoma de Hodgkin, las cuales fueron incluidas en el cuerpo de la evidencia de la presente evaluación. No se

encontraron ensayos clínicos capaces de responder a la pregunta PICO planteada en la presente evaluación.

- Adicionalmente, se excluyeron tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) internacionales debido a que las recomendaciones de pembrolizumab no fueron realizadas para nuestra población de interés, esto es, pacientes que no han sido tratados previamente con brentuximab vedotin (BV), un medicamento que no se encuentra disponible en EsSalud. Aquí, es importante mencionar que BV ha sido previamente evaluado por el IETSI, no encontrándose evidencia sólida que sustente un beneficio con BV respecto a la mejor terapia de soporte. Debido a esto, el IETSI optó por no aprobar el uso de BV en la institución mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 y Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 060-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.
- Con respecto a las GPC, tanto la NCCN como la ESMO recomiendan el uso de pembrolizumab en pacientes con LHC recurrente después del TCH autólogo y el uso de BV post trasplante. Sin embargo, dado que EsSalud no dispone de dicho medicamento, esta recomendación no puede extrapolarse a nuestra población de interés. Si bien la base de dicha recomendación incluyó un estudio de fase II de etiqueta abierta con pembrolizumab (KEYNOTE-087) que evaluó un subgrupo de pacientes post trasplantados que no había recibido previamente BV (n=35), el diseño de este estudio no permite determinar la eficacia clínica del medicamento en este grupo de pacientes dado su carácter exploratorio, el pequeño tamaño de muestra y la carencia de un grupo de comparación.
- Asimismo, es de notar que el estudio KEYNOTE-087 evaluó los efectos de pembrolizumab sobre un desenlace intermedio como lo es la tasa de respuesta objetiva, efecto que a la fecha no se ha visto traducido, al menos en base a la evidencia disponible, en un efecto sobre desenlaces clínicos finales de alta relevancia clínica desde la perspectiva del pacientes, como la supervivencia global y la calidad de vida, en pacientes con múltiples líneas de tratamiento previas, para los cuales no se han mostrado diferencias con respecto a la mejor terapia de soporte.
- Además, se debe tener en cuenta que, en el estudio KEYNOTE-087, la cohorte de pacientes no tratada previamente con BV (nuestra población de interés), no representa la indicación de la etiqueta autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), lo cual es consistente con la ausencia de recomendaciones en esta población específica por parte de las GPC y

las ETS identificadas en la presente evaluación. Por este motivo, pembrolizumab es aún un medicamento que requiere de estudios confirmatorios con diseños metodológicos adecuados que permitan determinar su eficacia clínica y seguridad respecto a la mejor terapia de soporte en nuestra población de interés.

- Respecto a la autorización de pembrolizumab realizada por la FDA, es importante destacar que esta se llevó a cabo bajo mecanismos rápidos de aprobación y en función a desenlaces intermedios como la tasa de respuesta objetiva y la durabilidad de la respuesta, razón por lo cual la continuidad de su autorización se encuentra condicionada a la verificación del beneficio clínico en futuros ensayos clínicos confirmatorios.
- Respecto a la población de pacientes con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia después del TCH singénico, como es el caso del paciente que motivó el presente dictamen, no se encontró evidencia científica ni recomendaciones clínicas para esta población específica.
- Alternativamente, como opciones terapéuticas para nuestra población de interés, las GPC recomiendan la quimioterapia de agente único con gemcitabina y/o la radioterapia; y específicamente en los casos de pacientes jóvenes con donante adecuado y enfermedad quimiosensible que experimentan recaída después del TCH autólogo, el TCH alogénico. La quimioterapia de rescate adicional es una opción de tratamiento que debe reservarse para los casos de pacientes sintomáticos con alta carga tumoral o con enfermedad extranodal, o en aquellos candidatos a TCH alogénico, dado los riesgos de toxicidad y neoplasias subsecuentes. Todas estas alternativas terapéuticas se encuentran disponibles en EsSalud.
- La relación entre el riesgo de rechazo de trasplante y el uso de pembrolizumab es un tema de crucial importancia para el grupo de pacientes candidatos a TCH alogénico de nuestra población de interés. De hecho, tanto la etiqueta aprobada por la FDA como por la EMA, presentan una advertencia de uso en los pacientes que se someten a un TCH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab. Específicamente, ambas agencias reportan casos de enfermedad injerto contra huésped, enfermedad veno-oclusiva seria y muertes en pacientes que se sometieron a TCH alogénico después del uso de pembrolizumab, lo que sugiere que el mecanismo inmunoestimulante y la actividad clínica prolongada de pembrolizumab podría potenciar las respuestas alogénicas de las células T, conllevando a un mayor riesgo de rechazo del trasplante y otras complicaciones.

- En resumen, en la presente evaluación de tecnología sanitaria, no se identificaron estudios publicados o en progreso dirigidos a evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab respecto a la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante (no tratados previamente con brentuximab vedotin). Por lo tanto, no existe evidencia científica respecto al balance riesgo/beneficio de pembrolizumab en nuestra población de interés.
- Permanecen pendientes futuros ensayos clínicos que comparen directamente pembrolizumab con la mejor terapia de soporte, incluyendo la quimioterapia, para establecer si el primero constituye una alternativa más eficaz y segura que el segundo en nuestra población de interés, con lo que se podría diseñar estudios farmacoeconómicos que establezcan de manera más precisa su costo-efectividad, especialmente para contextos como el nuestro.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna de las células B altamente curable. Se estima que aproximadamente el 90 % de los pacientes con enfermedad en estadio temprano y el 70 % de los pacientes con enfermedad en estadio avanzado se curan con el tratamiento estándar de primera línea. Para los pacientes con enfermedad recurrente o refractaria después del tratamiento inicial, el estándar de tratamiento es la quimioterapia de rescate, seguida de un trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogo. Sin embargo, existe una proporción significativa de pacientes que recaen después del TCH autólogo o que no son candidatos a trasplante, quienes no solo tienen un pronóstico muy pobre, sino que también cuentan con opciones de tratamiento muy limitadas. Estas incluyen el uso del conjugado anticuerpo-fármaco anti-CD30 brentuximab vedotin y el inhibidor del PD-1 (receptor de muerte programada) pembrolizumab (Mei and Chen 2018).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con LH recurrente/refractario después del TCH autólogo o no candidatos a trasplante son tratados con la mejor terapia de soporte con un abordaje multidisciplinario. Por lo tanto, para que una nueva alternativa de tratamiento sea aprobada en la institución para su uso en este grupo de pacientes, se requiere que esta demuestre ser una alternativa superior a la mejor terapia de soporte en términos de eficacia y seguridad.

Precisamente con el objetivo de evaluar esta superioridad, en el año 2017 el IETSI llevó a cabo dos evaluaciones de tecnología sanitaria sobre el uso de brentuximab vedotin: Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 en pacientes con LH recurrente/refractario a dos o más líneas de quimioterapias y no candidatos a recibir TCH, y Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 060-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 en pacientes con LH recurrente/refractario post TCH. En líneas generales, los resultados mostraron que la evidencia encontrada no era suficiente para sustentar un beneficio clínico con brentuximab vedotin respecto a la mejor terapia de soporte, razón por la cual el IETSI optó por no aprobar el uso de brentuximab vedotin en la institución para estas dos indicaciones.

En julio del 2018, el IETSI recibe una nueva solicitud de uso del medicamento pembrolizumab como alternativa de tratamiento para pacientes con LH

recurrente/refractario después del TCH autólogo o no candidatos a trasplante, comparada a la mejor terapia de soporte.

En ese sentido, el presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante. Así, la médica hematóloga Marlies Gyssel Pizarro Perea del Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico pembrolizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Edgardo Rebagliati Martins

P	Pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin refractario/recidiva
I	Pembrolizumab 200 mg EV cada 3 semanas
C	Tratamiento paliativo
O	Tasa de respuesta Calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con los médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO consensuada con especialistas.

P	Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario * a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo** o no candidatos a trasplante [†] .
I	Pembrolizumab
C	Mejor terapia de soporte [‡]
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Calidad de vida

	Eventos adversos
--	------------------

* La recaída o enfermedad recurrente se definió como la progresión de la enfermedad (evidencia del aumento o diseminación de la enfermedad) después de lograr una respuesta con la terapia más reciente. La enfermedad refractaria se definió como el fracaso para lograr al menos una respuesta parcial con la terapia más reciente (enfermedad que no responde al tratamiento).

** Para fines del presente dictamen, también fueron considerados dentro de este grupo los pacientes sometidos a TCH singénico (realizado a partir de un hermano gemelo idéntico).

† No candidato a trasplante debido a quimioresistencia (no responde con la quimioterapia más reciente), comorbilidades y/o edad avanzada.

‡ TCH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (en pacientes jóvenes con un donante adecuado y enfermedad quimiosensible que recaen después de un TCH autólogo); quimioterapia de rescate adicional (en pacientes sintomáticos con alta carga tumoral o con enfermedad extranodal, o en aquellos candidatos a TCH alogénico); terapia paliativa con quimioterapia oral de agente único (gemcitabina) y/o radioterapia (en pacientes no candidatos a terapia intensiva adicional) (NCCN 2018; Eichenauer et al. 2018; Alinari and Blum 2016).

B. ASPECTOS GENERALES

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna poco frecuente que afecta los ganglios linfáticos y el sistema linfático. La mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 15 y 30 años de edad, seguidos de otro pico en adultos de 55 años o más. El LH representa aproximadamente el 10 % de todos los linfomas y aproximadamente el 0.6 % de todos los cánceres diagnosticados en los países desarrollados. Esto equivale a aproximadamente 8500 nuevos casos y aproximadamente 1120 muertes debidas al LH en los Estados Unidos anualmente. La incidencia en Europa es de aproximadamente 2.4 casos por cada 100.000 personas (Aster and Pozdnyakova 2018). En el Perú, de acuerdo al Registro de Cáncer de Lima Metropolitana del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, para el periodo 2010 – 2012 se reportaron 235 casos de LH, estimándose una incidencia y mortalidad de 0.83 y 0.29 casos por cada 100 000 personas, respectivamente (INEM 2016).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud divide el LH en dos tipos principales: linfoma de Hodgkin clásico (LHC) y linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular (LHPLN). En los países occidentales, el LHC representa el 95 % y LHPLN representa el 5 % de todos los LH (NCCN 2018).

EL LHC se caracteriza por la presencia de las células de Reed-Sternberg, cuya superficie expresa el antígeno CD30. Las células de Reed-Sternberg y las células infiltrantes del microambiente expresan fuertemente las proteínas PD-L1 y PD-L2 que se unen al

receptor PD-1 de los linfocitos T (una proteína que ayuda a controlar la respuesta inmune del cuerpo), lo que conlleva a la evasión de la vigilancia inmune. En este escenario clínico, pembrolizumab, un inhibidor del PD-1, representa una alternativa de tratamiento ya que su mecanismo de acción impide que los ligandos PD-L1 y PD-L2 de las células malignas del LHC anulen la actividad inmunitaria de los linfocitos T. Cabe señalar que la expresión de los ligandos PD-L1 y PD-L2 se encuentra reducida en la población de células malignas del LHPLN, debido a lo cual, otros fármacos con diferentes mecanismos de acción son estudiados para este subtipo de LH (CADTH 2018; Ann S LaCasce 2018).

Existen varios factores de riesgo que pueden afectar la probabilidad que una persona padezca de LH, entre los cuales se encuentran, ser adulto, ser varón, estar infectado por el virus de Epstein-Barr, padecer una enfermedad autoinmune, presentar antecedentes familiares y tener sistema inmunitario debilitado (American Cancer Society 2018).

Los principales signos del LH incluyen la presencia de ganglios linfáticos inflamados, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. Si bien en la actualidad, no existen pruebas de detección de rutina para el LH, a menudo su diagnóstico se confirma en base a las siguientes pruebas complementarias: biopsia ganglionar, hemograma, velocidad de sedimentación globular, bioquímica sanguínea, radiografía de tórax, tomografía computarizada, biopsia de medula ósea y/o tomografía por emisión de positrones (TEP). Una vez establecido el diagnóstico de LH, se realiza la estadificación de la enfermedad (Tabla 3) y se establece el tratamiento en base a quimioterapia y radioterapia (American Cancer Society 2018).

Tabla 3. Clasificación de Lugano para la estadificación de linfomas (derivada de la estadificación de Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds)

Estadio	Características
I	Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (e.g., bazo, timo, anillo Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma
III	Afectación de regiones linfáticas o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma III1: abdomen superior (esplénico, celíaco, portal) III2: abdomen inferior (paraaórtico, mesentérico)
IV	Afectación de sitios extranodales más allá de los indicados como E. Afectación visceral.

Características modificantes	
A	Sin síntomas B
B	Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos sin causa aparente.
X	Enfermedad voluminosa (<i>bulky</i>): masa nodal mayor de 10 cm o mayor de un tercio del diámetro torácico
E	Afectación de un único sitio extranodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida.

Tomado y modificado de: Recurso informático UpToDate¹ (Canellos 2018).

La mayoría de los pacientes con LH alcanza una remisión completa después del tratamiento inicial y logra el control de la enfermedad a largo plazo. Sin embargo, la recaída (o recurrencia) puede ocurrir en el 10 a 15 % de los pacientes con pronóstico favorable temprano (etapas I a II) y en el 15 a 30 % de los pacientes con LH más avanzado (Ann S LaCasce 2018).

El objetivo del tratamiento del LH recurrente o refractaria consiste en lograr el control de la enfermedad a largo plazo, minimizando al mismo tiempo la toxicidad y las complicaciones debido al tratamiento. Los pacientes con una primera recaída o enfermedad refractaria primaria se tratan con quimioterapia combinada intensiva (quimioterapia de rescate) y pueden lograr una respuesta completa en más de la mitad de los casos; aquellos que logran una respuesta completa proceden al trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogo. Algunos expertos clínicos también ofrecen directamente TCH autólogo en pacientes seleccionados con respuesta parcial antes del trasplante. Los pacientes con una segunda recaída o posterior pueden ser candidatos para quimioterapia de rescate subsecuente, quimioterapia dirigida, inmunoterapia o TCH autólogo (si no se realizó anteriormente) (Ann S LaCasce 2018).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con LH son tratados con quimioterapia y radioterapia, siendo el ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) el régimen de quimioterapia más utilizado en la primera línea. En los casos de enfermedad recurrente o refractaria al tratamiento inicial, el tratamiento estándar en EsSalud es la quimioterapia de rescate (como ICE [ifosfamida, carboplatina, etopósido], IGEV [ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina, prednisolona] y mini-BEAM [carmustina, etopósido,

¹ UpToDate es un recurso de información clínica, que sigue los principios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Está diseñado como recurso de apoyo para la toma de decisiones clínicas basado en evidencias médicas.

citarabina, melfalán]), seguido del TCH autólogo si la enfermedad es quimiosensible. Sin embargo, la fracción de pacientes que recaen después del TCH autólogo o que no son candidatos a trasplante actualmente no cuenta con tratamientos específicos (vacío terapéutico), por lo que se hace necesario evaluar tratamientos alternativos a la mejor terapia de soporte en este escenario clínico. En ese sentido, la presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo evaluar la utilidad de la inmunoterapia con pembrolizumab en pacientes adultos con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante.

C. DEFINICIONES

En esta evaluación, se aplicaron las siguientes definiciones:

- La recaída o enfermedad recurrente se definió como la progresión de la enfermedad (evidencia del aumento o diseminación de la enfermedad) después de lograr una respuesta con la terapia más reciente.
- La enfermedad refractaria se definió como el fracaso para lograr al menos una respuesta parcial con la terapia más reciente (enfermedad que no responde al tratamiento).

Estas definiciones son consistentes con lo reportado en el estudio KEYNOTE-087 que evaluó los efectos de pembrolizumab en pacientes con LHC recurrente/refractario (Chen et al. 2017) y el recurso informático UptoDate (Ann S LaCasce 2018).

D. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante, el cual se acopla al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) de los linfocitos T. Las células neoplásicas del LHC pueden expresar proteínas (PD-L1 y PD-L2) que se unen al receptor PD-1 y regulan negativamente la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. Pembrolizumab, al acoplarse al receptor PD-1, impide que las proteínas PD-L1 y PD-L2 de las células neoplásicas del LHC anulen la actividad de los linfocitos T, permitiendo así que estas células neoplásicas sean más vulnerables ante el reconocimiento y los ataques del sistema inmunitario (European Medicines Agency 2017).

Pembrolizumab está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con LHC refractario, o quienes han recaído después de tres o más líneas de tratamiento previas. Esta autorización se llevó a cabo bajo mecanismos rápidos de aprobación y en función a desenlaces intermedios como la tasa de respuesta objetiva y la durabilidad de la respuesta, razón por la cual su continuación se encuentra condicionada a la verificación del beneficio clínico en futuros ensayos clínicos confirmatorios (U.S. Food and Drug Administration 2018). Del mismo modo, pembrolizumab se encuentra aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con LHC en recaída o refractario, que no han respondido a un TCH autólogo y a brentuximab vedotin, o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a brentuximab vedotin. Esta aprobación está sujeta a un seguimiento adicional con el fin de detectar nueva información sobre la seguridad del medicamento (European Medicines Agency 2018).

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) hasta el 28 de agosto del 2020, con número de registro: RS BE01015, y bajo el nombre comercial Keytruda 100 mg/4mL (Merck Sharp & Dohme Peru S.R.L.) (DIGEMID - MINSA 2018).

Costo del medicamento

En la tabla 4 se muestra el costo anual (52 semanas) con pembrolizumab por paciente, tomando como referencia la dosis indicada en la etiqueta aprobada por la FDA.

Tabla 4. Costo anual del tratamiento con pembrolizumab por paciente

Medicamento	Costo/unidad S/^a	Régimen de dosis	Costo/ciclo S/	Costo/anual S/
Pembrolizumab 100 mg/4ml	10,996.00	200 mg cada 3 semanas	21 992.00	381 195.00

Fuente: ^a Sistema Informático SAP - EsSalud, 2017. (Sistema SAP - EsSalud 2018)

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab, con respecto a la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de tratamiento, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante. Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, Medline y TRIPDATABASE, priorizándose evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y páginas web de organizaciones oncológicas elaboradoras de guías. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Pembrolizumab
- Keytruda
- PD-1
- Checkpoint Inhibitor*
- Immunotherap*
- Hodgkin
- Hodgkin Disease (MeSH)²
- Adult (MeSH)

² Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

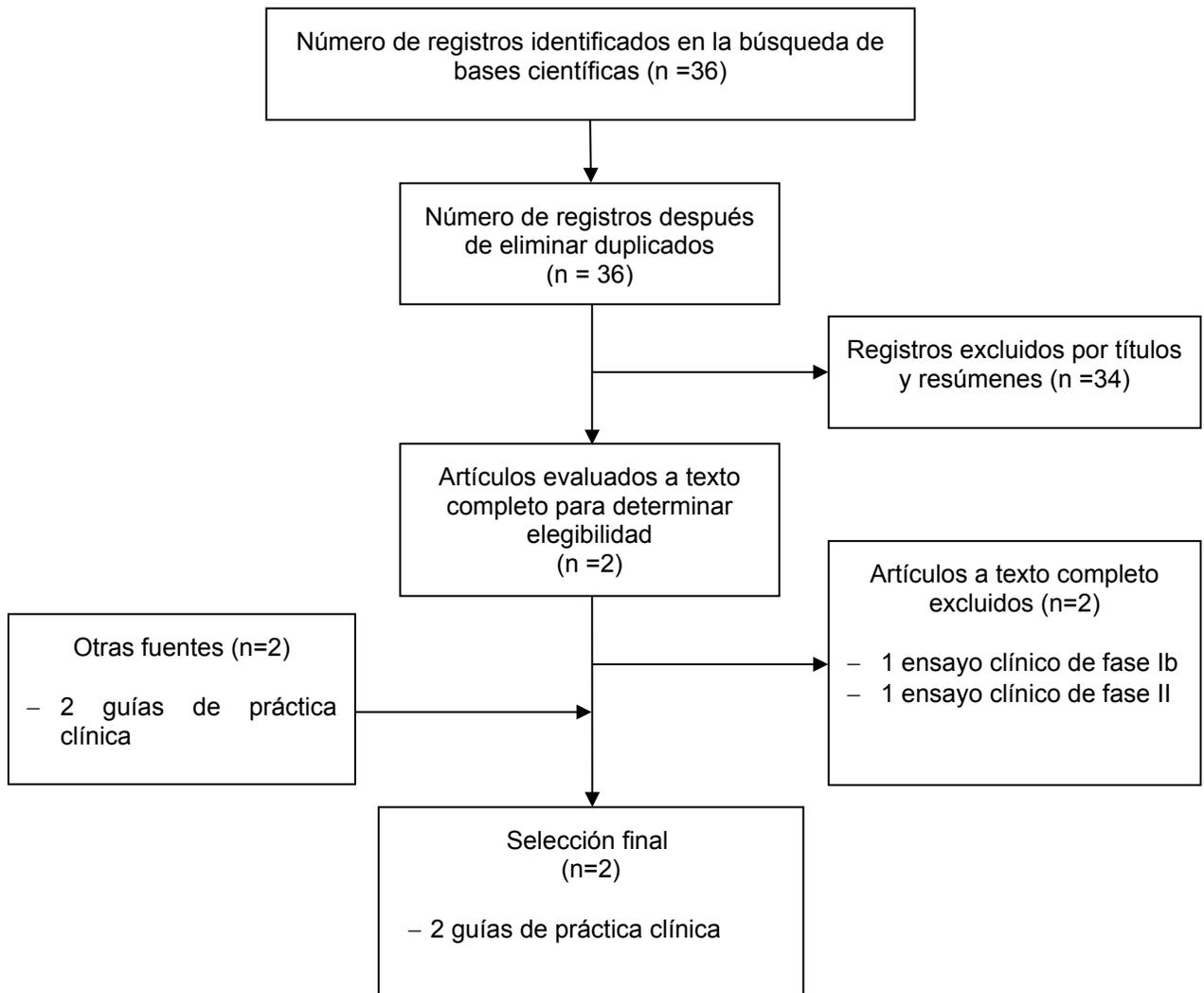
Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o metaanálisis (MA) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o ECA de fase III que hayan evaluado la pregunta PICO en cuestión.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las más actualizadas y las que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujo de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab, con respecto a la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de tratamiento, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron las guías para el manejo del linfoma de Hodgkin realizadas por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) (NCCN 2018) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) (Eichenauer et al. 2018).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron tres ETS elaboradas por el Consorcio Médico Escocés (SMC, por sus siglas en inglés) (Scottish Medicines Consortium 2018), la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) (CADTH 2018) y el Instituto de Calidad y Eficiencia de la Salud de Alemania (IQWiG, por sus siglas en alemán) (IQWiG 2017), por evaluar el producto farmacéutico pembrolizumab en una población de pacientes tratados previamente con brentuximab vedotin (BV), un medicamento que no se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. En consecuencia, las recomendaciones de estas evaluaciones no son extrapolables a nuestra población de interés, pacientes adultos con LHC recurrente/refractario post TCH autólogo o no candidatos a trasplante, que no han sido tratados previamente con BV.

Específicamente, las agencias CADTH y SMC fueron claras al señalar que sus recomendaciones no contemplaban el uso de pembrolizumab en pacientes que no habían sido tratados previamente con BV. Además, el SMC enfatizó que esta población de pacientes no tratados previamente con BV no representaba la indicación aprobada por la EMA, debido a lo cual esta cohorte no fue evaluada.

Revisiones sistemáticas o metaanálisis:

No se identificaron RS o MA que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos:

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron dos ensayos clínicos con pembrolizumab de fase Ib (KEYNOTE-013; NCT01953692) (Armand et al. 2016) y fase II (KEYNOTE-087; NCT02453594) (Chen et al. 2017), respectivamente, debido a que no permitieron responder a nuestra pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018 – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma Version 3.2018 – April 16, 2018” (NCCN 2018)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento del linfoma de Hodgkin elaborado por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés). La NCCN basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaboradores de la guía, clasificándolas en cuatro categorías según su instrumento de graduación (1, 2A, 2B y 3).

Dentro del algoritmo para la LHC refractaria o recurrente después de la terapia de segunda línea, la NCCN recomienda el uso de la **terapia sistémica subsecuente y/o la radioterapia** en función a la respuesta funcional o la reestadificación de la enfermedad después de la terapia previa (puntaje 4 [sin respuesta metabólica] o 5 [progresión] de acuerdo con los criterios de Deauville - basado en el examen de TEP). Esta incluye las siguientes opciones:

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 036-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO
RECURRENTE O REFRACTARIO A MÁS DE TRES LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA, POST TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS
AUTÓLOGO O NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Terapia sistémica subsecuente	Categoría de recomendación	Tipo de tratamiento/ Mecanismo de acción	Disponible en EsSalud para indicación
Opciones de terapia de segunda línea que no hayan sido usadas previamente:			
○ Brentuximab vedotin solo o en combinación con los regímenes de segunda línea mencionados más abajo.	2A	Conjugado anticuerpo-fármaco anti-CD30	No
○ BeGEV (bendamustina, gemcitabina, vinorelbina)	2A	Quimioterapia combinada	No
○ GVD (gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal)	2A	Quimioterapia combinada	No
○ DHAP (dexametasona, cisplatino, dosis altas de citarabina)	2A	Quimioterapia combinada	Si
○ ESHAP (etopósido, metilprednisolona, dosis altas de citarabina, cisplatino)	2A	Quimioterapia combinada	Si
○ ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido)	2A	Quimioterapia combinada	Si
○ IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina)	2A	Quimioterapia combinada	Si
Bendamustina	2A	Quimioterapia de agente único	No
C-MOPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona)	2B	Quimioterapia combinada	No
Everolimus	2A	Inhibidor de la mTOR	No
GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona)	2A	Quimioterapia combinada	Si
Lenalidomida	2A	Inmunomodulador	Si
MINE (etopósido, ifosfamida, mesna, mitoxantrona)	2A	Quimioterapia combinada	Si
Mini-BEAM (carmustina, citarabina, etopósido, melfalán)	2A	Quimioterapia combinada	Si
Nivolumab	2A	Inhibidor del PD-1	No
Pembrolizumab	2A	Inhibidor del PD-1	No

Específicamente para la medicación de interés, pembrolizumab, la NCCN recomienda su uso según la indicación aprobada por la FDA, esto es, pacientes adultos o pediátricos con LHC refractario, o en aquellos que han recaído después de tres o más líneas de tratamiento previas. Sin embargo, en la sección de discusión se menciona que pembrolizumab es una opción de tratamiento para pacientes con LHC que han recaído después del TCH autólogo y brentuximab vedotin (BV) post trasplante.

La recomendación de pembrolizumab fue catalogada como categoría 2A, esto quiere decir que la recomendación se basó en un bajo nivel de evidencia como ensayos clínicos con limitaciones metodológicas y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada. La evidencia que sustentó la recomendación de pembrolizumab en este grupo de pacientes procedió del estudio KEYNOTE-013 (Armand et al. 2016), un ensayo clínico de fase Ib de etiqueta abierta que evaluó los efectos de pembrolizumab sobre la tasa de respuesta completa y la seguridad en pacientes con neoplasias hematológicas malignas, incluyendo una cohorte de pacientes con LHC recurrente/refractario que progresaron después del tratamiento con BV. Este estudio no fue incluido en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen debido a que no permite responder a nuestra pregunta PICO de interés.

Brevemente, el estudio KEYNOTE-013 enrolló 31 pacientes que fueron tratados con pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas (régimen no licenciado) por un máximo de 24 meses o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. La mediana de seguimiento fue de 17 meses. De los pacientes que fueron tratados con pembrolizumab, 17 (55 %) de ellos tenían más de cuatro líneas de terapia previa, 22 (71 %) habían experimentado una recaída después de un TCH autólogo y 8 (26 %) no eran candidatos a trasplante debido a quimioresistencia. Los resultados mostraron eventos adversos relacionados al medicamento de grado 3, en 5 pacientes (16 %) y una tasa de respuesta completa de 16 % (intervalo de confianza [IC] del 90 %, 7 % a 31 %). Además, el 48 % de los pacientes experimentó una respuesta parcial, lo que resultó en una tasa de respuesta objetiva de 65 %. La mayoría de las respuestas (70 %) duraron más de 24 semanas. La tasa de supervivencia libre de progresión fue de 69 % a las 24 semanas y de 46 % a las 52 semanas.

Con ello, se tiene que pembrolizumab es un medicamento que todavía se encuentra en estudio, y su recomendación se sustenta en un estudio de fase inicial sin grupo de comparación (de un solo brazo), con un tamaño de muestra pequeño y de carácter exploratorio, realizado con el fin de determinar la mejor dosis para los estudios siguientes. Además, es preciso mencionar que la población del estudio fueron pacientes con LHC

recurrente/refractario que progresaron después del tratamiento con BV, un conjugado anticuerpo-fármaco anti-CD30 que no se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, por lo que los resultados de este estudio no pueden ser extrapolados a una población de pacientes que no ha sido tratada previamente con este medicamento, como lo es nuestra población de interés. Por este motivo, pembrolizumab es aún un medicamento que requiere de estudios confirmatorios con diseños metodológicos adecuados que permitan determinar su eficacia clínica y seguridad respecto a la mejor terapia de soporte en nuestra población de interés.

De este modo, la recomendación a favor de pembrolizumab elaborada por la NCCN no puede ser extrapolada a nuestra población de interés, esto es, pacientes con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante, debido a que la indicación incluye pacientes tratados previamente con BV, un medicamento que no se encuentra disponible en EsSalud. Adicionalmente, no está claro si las opciones de terapia sistémica subsecuente, recomendadas por la NCCN, como el continuar con una línea más de quimioterapia de rescate, pueden utilizarse en la población de pacientes que no son candidatos a trasplante dado el potencial riesgo de una mayor toxicidad sin un beneficio tumoral; sin embargo, en el caso de los pacientes que experimentan recaídas después de un largo periodo de tiempo libre de enfermedad u otras características favorables, la NCCN sí considera el uso de la quimioterapia de rescate subsecuente, seguido de un TCH autólogo o alogénico si existe respuesta.

European Society for Medical Oncology (ESMO), 2018 – “Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (Eichenauer et al. 2018)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del linfoma de Hodgkin, elaborado por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés). La guía utilizó un instrumento de graduación adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, D o E, y la calidad de la evidencia del I al V.

Con respecto a pembrolizumab, la ESMO recomienda su uso en el tratamiento de pacientes con enfermedad recurrente después del TCH autólogo y el uso de BV. Esta recomendación fue formulada en base a un nivel de evidencia III, es decir, evidencia proveniente de estudios de cohorte prospectivos y fue catalogada con una fuerza B, esto es, basada en evidencia fuerte o moderada para la eficacia, pero con un beneficio clínico

limitado, generalmente recomendada. Adicionalmente, en la sección de discusión, la ESMO menciona que los inhibidores del PD-1 como pembrolizumab, son opciones de tratamiento para pacientes con múltiples recaídas y que estudios de fases tempranas han mostrado altas tasas de respuesta con remisiones duraderas después del TCH autólogo y la terapia con BV.

La recomendación de pembrolizumab estuvo basada en un estudio de fase II de etiqueta abierta publicada en el 2017 (estudio KEYNOTE-087) (Chen et al. 2017). Este estudio no fue incluido en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen debido a que no permite responder a nuestra pregunta PICO de interés. El estudio KEYNOTE-087 fue un estudio de un solo brazo que evaluó los efectos de pembrolizumab sobre la tasa de respuesta objetiva (completa + parcial) en tres cohortes de pacientes con LHC recurrente/refractario definidos en base a la progresión del linfoma después de: 1) el TCH autólogo y el subsecuente uso de BV (n=69), 2) la quimioterapia de rescate y BV, en pacientes no elegibles a TCH autólogo debido a una quimioresistencia (n=81), y 3) el TCH autólogo, pero sin el uso de BV después del trasplante (n=60; 25 [41.7 %] habían recibido BV antes del TCH autólogo y 35 [58.3] no habían recibido previamente BV). En este estudio los pacientes recibieron pembrolizumab 200 mg una vez cada tres semanas por un máximo de 24 meses o hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable, o la decisión del investigador. La mediana de seguimiento fue de 10.1 meses. En resumen, los resultados mostraron una tasa de respuesta objetiva de 69 % (IC 95 %, 62.3 % a 75.2 %) y una tasa de respuesta completa de 22.4 % (IC 95 %, 16.9 % a 28.6 %) para la totalidad de los pacientes. Específicamente para cada cohorte del estudio, las tasas de respuesta objetiva y completa fueron de 73.9 % y 21.7 % para la cohorte 1, 64.2 % y 24.7 % para la cohorte 2, y 70.0 % y 20 % para la cohorte 3, respectivamente. Treinta y un pacientes tuvieron una respuesta \geq 6 meses. El perfil de seguridad fue en gran medida compatible con los estudios previos de pembrolizumab.

Por otro lado, la ESMO refiere que el TCH alogénico representa una opción de tratamiento potencialmente curativa para los pacientes que experimentan recaída después del TCH autólogo. Se menciona que este enfoque debe ser considerado y discutido en pacientes jóvenes, quimiosensibles y en buen estado general, después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio. Esta recomendación fue formulada en base a nivel de evidencia III y fue catalogada con una fuerza C, esto es, basada en evidencia insuficiente de eficacia o un beneficio que no excede los riesgos obtenidos con la intervención, recomendación opcional.

Además, la ESMO señala que los pacientes con múltiples recaídas que no tienen otras opciones de tratamiento pueden beneficiarse del tratamiento paliativo con quimioterapia basada en gemcitabina y/o radioterapia local, con el que pueden alcanzar tasas de

remisión aceptables, una calidad de vida satisfactoria y una sobrevida global prolongada. Sin embargo, en el documento no se describe la fuerza de esta recomendación y la evidencia que la sustenta. Además, recomienda que los pacientes con múltiples recaídas sean enrolados en ensayos clínicos que evalúen nuevas agentes cuando sea posible.

Por lo previamente mencionado, nuevamente notamos que la recomendación de uso de pembrolizumab no es extrapolable a nuestra población de interés, esto es, pacientes con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante, que no han sido tratados previamente con BV. Si bien un pequeño subgrupo de pacientes post trasplantados en el estudio KEYNOTE-087 no había recibido previamente BV, el diseño del estudio no es capaz de determinar la eficacia clínica del medicamento en este grupo de pacientes dado su carácter exploratorio y a la carencia de un grupo de comparación. Asimismo, es de notar que el estudio KEYNOTE-087 evaluó los efectos de pembrolizumab sobre un desenlace intermedio como lo es la tasa de respuesta objetiva, efecto que a la fecha no se ha visto traducido, al menos en base a la evidencia disponible, en un efecto sobre desenlaces clínicos finales de alta relevancia clínica desde la perspectiva del pacientes, como la sobrevida global y la calidad de vida, en pacientes con múltiples líneas de tratamiento previas, para los cuales no se han mostrado diferencias con respecto a la mejor terapia de soporte. Por consiguiente, aún se requieren de estudios confirmatorios que sean capaces de determinar el beneficio clínico que ofrece pembrolizumab en nuestra población de interés.

Asimismo, la ESMO recomienda el TCH alogénico en pacientes jóvenes con enfermedad quimiosensible que experimentan recaída después del TCH autólogo, y la terapia paliativa con quimioterapia en base a gemcitabina y/o la radioterapia en pacientes con múltiples recaídas que no tienen otras opciones de tratamiento; alternativas que se encuentran disponibles en EsSalud y que pueden ser ofrecidas a nuestra población de interés.

ii.

V. DISCUSIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna de las células B altamente curable. Se estima que aproximadamente el 90 % de los pacientes con enfermedad en estadio temprano y el 70 % de los pacientes con enfermedad en estadio avanzado se curan con el tratamiento estándar de primera línea. Para los pacientes con enfermedad recurrente o refractaria después del tratamiento inicial, el estándar de tratamiento es la quimioterapia de rescate, seguida de un TCH autólogo. Sin embargo, existe una proporción significativa de pacientes que recaen después del TCH autólogo o que no son candidatos a trasplante, quienes no solo tienen un pronóstico muy pobre, sino que también cuentan con opciones de tratamiento muy limitadas.

En el contexto de EsSalud, los pacientes con LH recurrente/refractario después del TCH autólogo o no candidatos a trasplante son tratados con la mejor terapia de soporte con un abordaje multidisciplinario. Por lo tanto, para que una nueva alternativa de tratamiento sea aprobada en la institución para su uso en este grupo de pacientes, se requiere que esta demuestre ser una alternativa superior a la mejor terapia de soporte en términos de eficacia y seguridad. En ese sentido, la presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab respecto a la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con LH clásico recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante.

Tras nuestra búsqueda sistemática de literatura, se identificaron dos GPC elaboradas por la NCCN y la ESMO sobre el manejo del LH, las cuales fueron incluidas en el cuerpo de la evidencia de la presente evaluación. Adicionalmente, se excluyeron tres ETS internacionales debido a que las recomendaciones de pembrolizumab no fueron realizadas para nuestra población de interés, esto es, pacientes que no han sido tratados previamente con brentuximab vedotin, un medicamento que no se encuentra disponible en EsSalud. No se encontraron ensayos clínicos capaces de responder a la pregunta PICO planteada en la presente evaluación.

Con respecto a las GPC, tanto la NCCN como la ESMO recomiendan el uso de pembrolizumab en pacientes con LH clásico recurrente después del TCH autólogo y el uso de BV post trasplante. Sin embargo, dado que EsSalud no dispone de dicho medicamento, esta recomendación no puede extrapolarse a nuestra población de interés. Si bien la base de dicha recomendación incluyó un estudio de fase II de etiqueta abierta con pembrolizumab (KEYNOTE-087) que evaluó un subgrupo de pacientes post trasplantados que no habían recibido previamente BV (n=35), el diseño de este estudio no permite determinar la eficacia clínica del medicamento en este grupo de pacientes dado

su carácter exploratorio, el pequeño tamaño de muestra y la carencia de un grupo de comparación. Asimismo, es de notar que el estudio KEYNOTE-087 evaluó los efectos de pembrolizumab sobre un desenlace intermedio como lo es la tasa de respuesta objetiva, efecto que a la fecha no se ha visto traducido, al menos en base a la evidencia disponible, en un efecto sobre desenlaces clínicos finales de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como la sobrevida global y la calidad de vida, en pacientes con múltiples líneas de tratamiento previas, para los cuales no se han mostrado diferencias con respecto a la mejor terapia de soporte. Otros desenlaces evaluados en el estudio, como calidad de vida o eventos adversos, dado su naturaleza subjetiva, pudieron estar potencialmente sesgados debido al diseño de etiqueta abierta del estudio.

Por otro lado, es importante mencionar que los ensayos clínicos de fase II “temprana” son estudios iniciales, generadores de hipótesis, que proporcionan resultados preliminares en base a desenlaces sustitutos de sobrevida global, como la tasa de respuesta objetiva, los cuales deben ser verificados en una fase posterior. Sin embargo, hasta la fecha, no se disponen de ensayos clínicos de fase III con pembrolizumab, ni tampoco se han detectado ensayos clínicos de fase III en curso que respondan a nuestra pregunta PICO de interés.

Además, se debe tener en cuenta que, en el estudio KEYNOTE-087, la cohorte de pacientes no tratada previamente con BV (nuestra población de interés), no representa la indicación de la etiqueta autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), lo cual es consistente con la ausencia de recomendaciones en esta población específica por parte de las GPC y las ETS identificadas en la presente evaluación. Por este motivo, pembrolizumab es aún un medicamento que requiere de estudios confirmatorios con diseños metodológicos adecuados que permitan determinar su eficacia clínica y seguridad respecto a la mejor terapia de soporte en nuestra población de interés. Respecto a la población de pacientes con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia después del TCH singénico, como es el caso del paciente que motivó el presente dictamen, no se encontró evidencia científica ni recomendaciones clínicas para esta población específica.

Alternativamente, como opciones terapéuticas para nuestra población de interés, las GPC recomiendan la terapia paliativa con quimioterapia de agente único (gemcitabina) y/o la radioterapia; y específicamente en los casos de pacientes jóvenes con donante adecuado y enfermedad quimiosensible que experimentan recaída después del TCH autólogo, el TCH alogénico (NCCN 2018; Eichenauer et al. 2018). La quimioterapia de rescate adicional es una opción de tratamiento que debe reservarse para los casos de pacientes sintomáticos con alta carga tumoral o con enfermedad extranodal, o en aquellos que son candidatos a TCH alogénico, dado los riesgos de toxicidad y neoplasias subsecuentes

(Alinari and Blum 2016). Un segundo autoinjerto también es una opción de tratamiento para pacientes que recaen después de un primer TCH autólogo; sin embargo, los datos que respaldan este enfoque son limitados (Alinari and Blum 2016). Basados en la información revisada para el presente dictamen, se estima que la quimioterapia después del TCH autólogo se asocia con una tasa de respuesta completa de hasta 17 % y una mediana de supervivencia global de aproximadamente dos años (en pacientes con respuesta completa; la supervivencia global es de aproximadamente tres años). Del mismo modo, la evidencia sugiere que el pronóstico de pacientes sometidos a TCH alogénico después del TCH autólogo es mejor en aquellos tratados con acondicionamiento de intensidad reducida que en los tratados con esquemas ablativos convencionales, con tasas de supervivencia global a los tres años de 53 % y 45 %, respectivamente. Todas estas alternativas terapéuticas representan la mejor terapia de soporte para nuestra población de interés y se encuentran disponibles en EsSalud.

Respecto a la seguridad de pembrolizumab, los resultados del estudio KEYNOTE-087 mostraron una duración media de la exposición de 8.4 meses (rango: 1 día a 15.2 meses) y una tasa de suspensión e interrupción del medicamento debido a eventos adversos de 5 % y 26 %, respectivamente. El 15 % de los pacientes tuvo una reacción adversa que requirió terapia sistémica con corticosteroides. Además, se produjeron reacciones adversas serias en el 16 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 1 %) incluyeron: neumonía, neumonitis, pirexia, disnea, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y herpes zoster. Adicionalmente, se reportaron dos muertes por causas distintas a la progresión de la enfermedad; una por EICH después del TCH alogénico posterior y otra por shock séptico (U.S. Food and Drug Administration 2018).

La relación entre el riesgo de rechazo de trasplante y el uso de pembrolizumab es un tema de crucial importancia para el grupo de pacientes candidatos a TCH alogénico de nuestra población de interés. De hecho, tanto la etiqueta aprobada por la FDA como por la EMA, presentan una advertencia de uso en los pacientes que se someten a un TCH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab. Específicamente, ambas agencias reportan que de un total de 23 pacientes con LHC que se sometieron a un TCH alogénico después del uso de pembrolizumab (10 en el estudio KEYNOTE-087 y 13 en el estudio KEYNOTE-013), 7 pacientes tuvieron complicaciones: 6 (26 %) desarrollaron EICH, incluyendo un caso fatal, y 2 (9 %) desarrollaron enfermedad veno-oclusiva hepática seria, uno de los cuales fue fatal. Es muy probable que pembrolizumab tenga un rol sobre estas complicaciones debido a su mecanismo inmunomodulador (inmunoestimulante) y su actividad clínica prolongada que podría mejorar las respuestas alogénicas de las células T (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018).

En resumen, en la presente evaluación de tecnología sanitaria, no se identificaron estudios publicados o en progreso dirigidos a evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab respecto a la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con LH clásico recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante (no tratados previamente con brentuximab vedotin). Por lo tanto, no existe evidencia científica respecto al balance riesgo/beneficio de pembrolizumab en nuestra población de interés. Futuros ensayos clínicos que comparen directamente pembrolizumab con la mejor terapia de soporte, incluyendo la quimioterapia, permanecen pendientes para establecer si el primero constituye una alternativa más eficaz y segura que el segundo en nuestra población de interés, con lo que se podría diseñar estudios farmacoeconómicos que establezcan de manera más precisa su costo-efectividad, especialmente para contextos como el nuestro.

VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab respecto a la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante.
- Tras nuestra búsqueda sistemática de literatura, se identificaron dos GPC elaboradas por la NCCN y la ESMO sobre el manejo del linfoma de Hodgkin, las cuales fueron incluidas en el cuerpo de la evidencia de la presente evaluación. No se encontraron ensayos clínicos capaces de responder a la pregunta PICO planteada en la presente evaluación.
- Adicionalmente, se excluyeron tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) internacionales debido a que las recomendaciones de pembrolizumab no fueron realizadas para nuestra población de interés, esto es, pacientes que no han sido tratados previamente con brentuximab vedotin (BV), un medicamento que no se encuentra disponible en EsSalud. Aquí, es importante mencionar que BV ha sido previamente evaluado por el IETSI, no encontrándose evidencia sólida que sustente un beneficio con BV respecto a la mejor terapia de soporte. Debido a esto, el IETSI optó por no aprobar el uso de BV en la institución mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 y Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 060-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.
- Con respecto a las GPC, tanto la NCCN como la ESMO recomiendan el uso de pembrolizumab en pacientes con LHC recurrente después del TCH autólogo y el uso de BV post trasplante. Sin embargo, dado que EsSalud no se dispone de dicho medicamento, por lo tanto, esta recomendación no puede extrapolarse a nuestra población de interés. Además, se debe tener en cuenta que, en el estudio KEYNOTE-087, la cohorte de pacientes no tratada previamente con BV (nuestra población de interés), no representa la indicación de la etiqueta autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), lo cual es consistente con la ausencia de recomendaciones en esta población específica por parte de las GPC y las ETS identificadas en la presente evaluación. Por este motivo, pembrolizumab es aún un medicamento que requiere de estudios confirmatorios con diseños metodológicos adecuados que permitan determinar su

eficacia clínica y seguridad respecto a la mejor terapia de soporte en nuestra población de interés.

- Respecto a la población de pacientes con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia después del TCH singénico, como es el caso del paciente que motivó el presente dictamen, no se encontró evidencia científica ni recomendaciones clínicas para esta población específica.
- Así, en la presente evaluación de tecnología sanitaria, no se identificaron estudios publicados o en progreso dirigidos a evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab respecto a la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante (no tratados previamente con brentuximab vedotin). Por lo tanto, no existe evidencia científica respecto al balance riesgo/beneficio de pembrolizumab en nuestra población de interés.
- Permanecen pendientes futuros ensayos clínicos que comparen directamente pembrolizumab con la mejor terapia de soporte, incluyendo la quimioterapia, para establecer si el primero constituye una alternativa más eficaz y segura que el segundo en nuestra población de interés, con lo que se podría diseñar estudios farmacoeconómicos que establezcan de manera más precisa su costo-efectividad, especialmente para contextos como el peruano.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con LHC recurrente/refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TCH autólogo o no candidatos a trasplante.

VII. RECOMENDACIONES

Alternativamente, como opciones terapéuticas para nuestra población de interés, las GPC incluidas en el presente dictamen recomiendan la terapia paliativa con quimioterapia de agente único (gemcitabina) y/o la radioterapia; y específicamente en los casos de pacientes jóvenes con donante adecuado y enfermedad quimiosensible que experimentan recaída después del TCH autólogo, el TCH alogénico (NCCN 2018; Eichenauer et al. 2018). La quimioterapia de rescate adicional es una opción de tratamiento que debe reservarse para los casos de pacientes sintomáticos con alta carga tumoral o con enfermedad extranodal, o en aquellos que son candidatos a TCH alogénico, dado los riesgos de toxicidad y neoplasias subsecuentes (Alinari and Blum 2016). Todas estas alternativas terapéuticas se encuentran disponibles en EsSalud.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alinari, Lapo, and Kristie A Blum. 2016. "How I Treat How I Treat Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma after Autologous Stem Cell Transplant." *Blood* 127 (3): 287–96. doi:10.1182/blood-2015-10-671826.

American Cancer Society. 2018. "Linfoma de Hodgkin." *Www.cancer.org*. <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-hodgkin.html>.

Ann S LaCasce. 2018. "Treatment of Relapsed or Refractory Classic Hodgkin Lymphoma." Edited by George P Canellos, Arnold S Freedman, and Alan G Rosmarin. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.

Armand, Philippe, Margaret A. Shipp, Vincent Ribrag, Jean Marie Michot, Pier Luigi Zinzani, John Kuruvilla, Ellen S. Snyder, et al. 2016. "Programmed Death-1 Blockade with Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure." *Journal of Clinical Oncology* 34 (31): 3733–39. doi:10.1200/JCO.2016.67.3467.

Aster, Jon C, and Olga Pozdnyakova. 2018. "Epidemiology, Pathologic Features, and Diagnosis of Classic Hodgkin Lymphoma." Edited by Arnold S Freedman and Alan G Rosmarin. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.

CADTH. 2018. "Final Recommendation for Pembrolizumab (Keytruda) for Classical Hodgkin Lymphoma."

Canellos, George P. 2018. "Staging and Prognosis of Hodgkin Lymphoma." Edited by Arnold S Freedman and Alan G Rosmarin. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.

Chen, R, P L Zinzani, M A Fanale, P Armand, N A Johnson, P Brice, J Radford, et al. 2017. "Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma." *J Clin Oncol* 35 (19): 2125–32. doi:10.1200/JCO.2016.72.1316.

DIGEMID - MINSA. 2018. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed September 6. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

Eichenauer, D A, B M P Aleman, M André, M Federico, M Hutchings, T Illidge, A Engert, and M Ladetto. 2018. "Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†." *Annals of Oncology* 0 (Suppl 0): 1–11. doi:10.1093/annonc/mdy080.

European Medicines Agency. 2018. "Find Medicines." Accessed September 6. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

European Medicines Agency. 2017. "Ficha Técnica O Resumen de Las Características Del Producto: OPDIVO 10mg/ml Concentrado Para Solución Para Perfusión." *Agencia Europea de Medicamentos*, 1–74. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.

INEM. 2016. "Registro de Cáncer de Lima Metropolitana - Incidencia Y Mortalidad 2010 - 2012." *Minsa - INEN V*: 173.

[http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro de Cáncer Lima Metropolitana 2010 - 2012_02092016.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%C3%A1ncer%20de%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf).

IQWiG. 2017. "Pembrolizumab (Classical Hodgkin Lymphoma). IQWiG Reports – Commission No. A17-23."

Mei, Matthew, and Robert Chen. 2018. "How to Approach a Hodgkin Lymphoma Patient With Relapse After Autologous SCT: Allogeneic SCT." *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 18 (1). Elsevier Inc.: 26–33. doi:10.1016/j.clml.2017.11.003.

NCCN. 2018. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 3.2018 — April 16, 2018."

Scottish Medicines Consortium. 2018. "Pembrolizumab (Keytruda®) 50mg Powder for Concentrate for Solution for Infusion and 25mg/mL Concentrate for Solution for Infusion. SMC No 1296/18."

Sistema SAP - EsSalud. 2018. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

U.S. Food and Drug Administration. 2018. "FDA Approved Drug Products." Accessed September 6. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.